

## Персонализированный подход как основа будущей диагностики туберкулёза (обзор литературы)

Хромова П.А.<sup>1</sup>, Синьков В.В.<sup>1</sup>, Савилов Е.Д.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия);

<sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Хромова Полина Андреевна, e-mail: polina.and38@gmail.com

### Резюме

Несмотря на внедрение программ, нацеленных на совершенствование системы эпидемиологического надзора за туберкулёзом, глобальное распространение данного заболевания остаётся одной из актуальных проблем практического здравоохранения. Анализ данных, представленных в современной отечественной и зарубежной литературе, позволяет сделать выводы о том, что лечение туберкулёзной инфекции должно иметь персонализированный подход. В первую очередь это обусловлено тем, что взаимодействие патогенных микобактерий с организмом человека представляет собой процесс противостояния микро-организма, «вооружённого» специфическими факторами вирулентности, факторам иммунной защиты макроорганизма. Кроме этого, особое значение в прогнозе исхода заболевания и эффективности лечения, играет определение принадлежности выделенного из клинического материала штамма *Mycobacterium tuberculosis* к известному эпидемически значимому генотипу, например, к генотипу *Beijing*. Следует также отметить, что эволюционная «эффективность» данного генотипа основана на большом разнообразии мутаций, активно способствующих как выживанию в организме хозяина и преодолению защитных механизмов его иммунной системы, так и формированию новых «стратегий выживания», основанных на агрессивном течении болезни, высокой вирулентности и низкой эффективности применения специфических противотуберкулёзных препаратов. Рост числа новых случаев инфицирования населения данным генотипом в ранее благополучных по туберкулёзной инфекции странах требует к себе пристального внимания. В схемы диагностики данного заболевания необходимо включать не только обнаружение патогена и определение профиля чувствительности инфекционного агента к противотуберкулёжным препаратам, но и исследование особенностей полиморфизма генов иммунной системы человека. Такой подход позволит понять возможное развитие заболевания и вовремя подобрать индивидуальную схему лечения.

**Ключевые слова:** *M. tuberculosis*, генотип *Beijing*, гены иммунной системы человека, персонализированное лечение туберкулёза

**Для цитирования:** Хромова П.А., Синьков В.В., Савилов Е.Д. Персонализированный подход как основа будущей диагностики туберкулёза (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1), 127-137. doi: 10.29413/ABS.2019-4.3.17

## Personalized Approach as a Basis for the Future Diagnosis of Tuberculosis (Literature Review)

Khromova P.A.<sup>1</sup>, Sinkov V.V.<sup>1</sup>, Savilov E.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation);

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyny 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author: Polina A. Khromova, e-mail: polina.and38@gmail.com

### Abstract

The global spread of tuberculosis remains one of actual problems of public health despite of introduction of public health safety programs. Early, rapid and accurate identification of *M. tuberculosis* and determination of drug susceptibility are essential for treatment and management of this disease. Delay in delivering results prolongs potentially inappropriate antituberculosis therapy, contributing to emergence of drug resistance, reducing treatment options and increasing treatment duration and associated costs, resulting in increased mortality and morbidity. Faster, more comprehensive diagnostics will enable earlier use of the most appropriate drug regimen, thus improving patient outcomes and reducing overall healthcare costs. The treatment of infection based on the using of massive antimicrobial therapy with analysis of bacterial strains resistance to first line drugs (FLD) isoniazid (INH), rifampin (RIF), pyrazinamide (PZA), ethambutol (EMB) and streptomycin (SM). However, the public health practitioners pay no attention to functional activity of human immune system genes. The interaction of bacterial genomes and immune system genes plays the major role in infection progress. There is growing evidence that, together with human and environmental factors, *Mycobacterium tuberculosis* complex strain diversity contributes to the variable outcome of infection and disease in human TB. We suppose that the future of diagnosis and treatment of tuberculosis lies in the field of personal medicine with comprehensive analysis of host and pathogen genes.

**Key words:** *M. tuberculosis*, *Beijing* genotype, genes of human immune system, personalized treatment of tuberculosis

**For citation:** Khromova P.A., Sinkov V.V., Savilov E.D. Personalized Approach as a Basis for the Future Diagnosis of Tuberculosis (Literature Review). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(3): 127-137. doi: 10.29413/ABS.2019-4.3.17

## ВВЕДЕНИЕ

Туберкулёз (ТБ) является одной из актуальных проблем мирового здравоохранения и стабильно входит в число десяти ведущих причин смерти на нашей планете. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2017 г. туберкулёзом заболели 10 миллионов человек, и 1,6 миллиона умерли от этой болезни. Более того, четверть человеческой популяции инфицирована *M. tuberculosis*, что несёт в себе угрозу для дальнейшего повсеместного распространения данной инфекции [1]. К сожалению, Российская Федерация входит в число 22 стран с наибольшим бременем туберкулёза, на которые приходится 80 % от всех случаев заболевания в течение года [2].

Таким образом, туберкулёз все ещё представляет реальную угрозу для здоровья человека (человечества). Однако становится очевидным, что на сегодняшний день традиционные клинические и эпидемиологические подходы для оценки состояния здоровья при этом виде инфекционной патологии нуждаются в расширении сферы своего влияния и, соответственно, в переходе на качественно новый уровень клинической и эпидемиологической диагностики.

В клинической практике необходим углублённый поиск различий в исходах заболевания в зависимости от того, каким генотипом микобактерии туберкулёза (МБТ) был инфицирован больной, и роли полиморфизмов генов иммунной системы человека [3]. При эпидемиологических исследованиях требуется переход от точечного и при этом, как правило, описательного анализа на уровне населённого пункта, района, региона, к более широкому эпидемиологическим обобщениям [4,5].

Одной из фундаментальных дисциплин, способных давать ответ на эти вопросы, является молекулярная биология и вышедшая из её недр молекулярная эпидемиология, позволяющие давать краткосрочный и долгосрочный прогноз развития инфекционных болезней на организменном и популяционном уровнях. Термин «молекулярная эпидемиология» был впервые предложен Килборном (E.D. Kilbourne) в 1973 г. в статье «Молекулярная эпидемиология гриппа». В дальнейшем методология и идеология этой дисциплины были обобщены в 1993 г. в изданной в США книге «Молекулярная эпидемиология: принципы и практика» [6]. Одним из наиболее ярких примеров применения методов молекулярной эпидемиологии являются исследования, связанные с историей открытия семейства Beijing («Пекин») в конце прошлого столетия, которые во многом заложили основы нового раздела инфектологии – молекулярной эпидемиологии туберкулёза [7–10].

ЭВОЛЮЦИЯ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Род *Mycobacterium* насчитывает более 170 видов, большинство из которых живут в окружающей среде и не являются патогенными [11]. По скорости роста на питательных средах они делятся на две группы: быстро- и медленно-растущие [12]. Клиническую значимость играют только медленно-растущие микобактерии, к которым относятся *M. tuberculosis complex (MTC)*, *M. leprae* и *M. ulcerans*, однако т.н. нетуберкулёзные микобактерии (НТМ) всё же способны вызывать заболевание у людей с ослабленной иммунной системой [13].

Возникает вопрос: когда и каким образом общий предок патогенных микобактерий изменил свой образ жизни

и из сапрофита, живущего в почве, стал облигатным паразитом человека? Существует гипотеза, что одним из ключевых моментов в адаптации к внутриклеточной среде стало приобретение им способности выживать и реплицироваться внутри свободноживущих простейших (амёб), основным рационом питания которых являются бактерии окружающей среды [14]. Именно способность к внутриклеточному росту позволила микобактериям размножаться в макрофагах млекопитающих и является важным звеном в патогенезе развития болезни [15]. Завершающим этапом превращения непатогенной микобактерии в облигатного паразита стало развитие способности передавать инфекцию напрямую, от одного хозяина к другому воздушно-капельным путём [16].

Возбудители, непосредственно вызывающие туберкулёз у человека, представлены *M. tuberculosis sensu stricto* и *M. africanum* [17]. Считается, что наиболее вероятным регионом происхождения и распространения *M. tuberculosis complex* в мире является Африка [18]. Именно из этого региона осуществлялось распространение туберкулёза, связанное с волнами миграции по другим континентам, что позволило выдвинуть гипотезу о коэволюции популяции возбудителя и популяции людей [19–21].

## РОЛЬ ГЕНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Инфицирование человека патогенными микобактериями происходит преимущественно воздушно-капельным путём: бактерии, попадая в лёгкие, оседают на стенках альвеол и захватываются альвеолярными макрофагами. Уничтожение возбудителей макрофагом является универсальным процессом, включающим ряд этапов, начиная от захвата микробной клетки и заканчивая созреванием фагосомы, которая, посредством активных ферментов, разрушает клеточную стенку бактерии. Следует отметить, что МБТ обладает способностью блокировать созревание фагосомы и активно размножаться внутри фагоцита [22].

Взаимодействие бактериальной клетки с макрофагом или другой иммунокомпетентной клеткой (дендритная клетка) начинается с контакта возбудителя с рецептором распознавания. В данном процессе могут принимать участие большое количество рецепторов: С-лектиновые рецепторы (CLR), Толл-подобные рецепторы (TLR), Nod-подобные рецепторы (NLR) и сквенджер рецепторы [23–25].

Одним из наиболее важных классов рецепторов, инициирующих иммунный ответ, являются С-лектиновые рецепторы. Альвеолярные макрофаги экспрессируют маннозный С-лектиновый рецептор (CD206), а дендритные клетки – специфический рецептор межклеточной адгезии дендритных клеток захватывающего неинтегрин (DC-SIGN, CD209) [26], распознающие микобактериальный липоарабиноманан (LAM) и маннозилированный липоарабиноманан (Man-LAM) [27].

Два крупномасштабных исследования, проведённых в Китае на суммарной выборке около 7 тысяч больных и 7 тысяч здоровых лиц, показали, что существует достоверная защитная связь между наличием гуанидинового остатка в позиции -336 гена *CD209* и туберкулёзной инфекцией [28, 29]. Анализ аутопсийного материала умерших от туберкулёза пациентов совместно с материалом

от больных туберкулёзом лёгких показал, что носители генотипа -336A/A *CD209* значимо чаще были инфицированы наиболее эпидемиологически агрессивным генотипом Beijing, однако -336G аллель чаще встречается среди людей, инфицированных данным генотипом и умерших от туберкулёзной инфекции [30]. Таким образом, -336G аллель в человеческих популяциях (Россия, Китай), где доминирующим генотипом МБТ является Beijing, играет защитную роль против инфицирования данным видом возбудителя и, в то же время, ассоциирован с летальными исходами у аналогичных больных.

К С-лектинам также относится лектин, связывающий маннозу (MBL), фактор усиления фагоцитоза, распознающий паттерны маннозы в белковой оболочке бактерий [31, 32]. Высокие концентрации MBL в сыворотке крови были значительно выше у больных туберкулёзом лёгких [33]. Более того, было установлено, что наличие полиморфных локусов в гене *MBL*, достоверно ассоциировано с повышенной чувствительностью к туберкулёзной инфекции у населения Китая и Ирана [34–37]. Однако эти данные не были подтверждены работами из Англии и Индии [38]. В то же время исследование, проведённое в Гане, показало, что действительно полиморфизмы гена *MBL* ассоциированы с чувствительностью к заражению микобактериями, только не *M. tuberculosis*, а *M. africanum* [39]. Такой разброс противоречивых данных из различных стран может быть объяснён как особенностями распространения гена *MBL* в популяции людей, так и особенностями циркулирующего на данной территории генотипа возбудителя.

Изучение взаимосвязи между аллельными вариантами гена *TLR* и инфицированием генотипом Beijing у больных туберкулёзом во Вьетнаме выявило связь между началом развития болезни и наличием цитозина в 597-й позиции данного гена [40]. Анализ генетических вариаций гена *SLC11A1 (NLRP1)* выявил достоверную связь между чувствительностью к инфекции и генотипом Beijing у пациентов в Индонезии [41] и Японии [42]. Сравнительное секвенирование транскриптома макрофагов дыхательных путей и тканевых макрофагов показало разные профили экспрессии. Мыши с «выключенным» *CCR2* показали повышенную чувствительность к инфицированию гиперавирулентным штаммом HN878 (W-Beijing) [43]. Было установлено, что данный штамм также активирует *TLR2* зависимую продукцию интерлейкина 22, который обеспечивает защиту при хроническом течении инфекции [44, 45]. Рецептор макрофагов с коллагеновой структурой (MARCO) играет важную роль в фагоцитозе патогенных микобактерий. Было установлено, что два гетерозиготных (AG) генотипа гена *MARCO* – rs2278589 и rs6751745 – были ассоциированы с повышенным риском развития туберкулёза лёгких (ОШ 1.4), тяжёлыми поражениями лёгких (ОШ 1.6) и инфицированием штаммами генотипа Beijing [46].

Микобактерии для своей жизнедеятельности требуют секреции большого числа белков, функционирующих как факторы вирулентности и факторы иммуногенности. Транспортировка этих белков в основном осуществляется при помощи секреторной системы VII типа [47]. В частности, секреторная система VII типа ESX-5, включает в себя большую группу PE\_PGRS и PPE\_MPTR генов, обеспечивающих целостность и стабильность клеточной оболочки [48–50]. Активность данной системы, возможно,

связана со снижением вирулентности, что является частью стратегии выживания *M. tuberculosis* в организме хозяина. Установлено, что штаммы семейства Beijing несут в своём геноме делецию гена *PPE38*, которая полностью блокирует продукцию двух больших субстратов ESX-5 системы, включающую в себя более 80 белков. Кроме того, анализ мутантных клонов с наличием или отсутствием данной мутации показал её роль в повышении вирулентности патогенных микобактерий [51].

Наиболее вирулентным и эпидемически опасным представителем этих микроорганизмов является генотип Beijing, сформировавшийся на территории Северного Китая более 6000 лет назад с последующим распространением на близлежащие азиатские страны (Япония, Южная Корея, Вьетнам, Тибет), в которых его доля превышает 70 % от числа выявленных случаев. География его распространения очень обширна, и помимо указанных стран он широко распространён на территории Восточной Азии, Центральной Европы и Южной Африки. В большинстве регионов России штаммы генотипа «Пекин» также являются преобладающими и, в зависимости от территории, их выявляемость варьирует от 50 % до 80 % [52, 53]. Изоляты данного генотипа ассоциированы с повышенной лекарственной устойчивостью, обусловленной точечными мутациями в геноме [54]. Известно, что около 80 % этих штаммов устойчивы по крайней мере к одному противотуберкулёзному препарату и около 65 % обладают множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [53].

Особый интерес вызывает тот факт, что обнаружение данного генотипа в более чем половине всех зарегистрированных случаев туберкулёза в Евразии, наблюдается строго по границе стран бывшего СССР [5]. Изначально было предположено, что генотип Beijing был «ввезён» на территорию стран постсоветского пространства относительно давно с войсками Чингисхана [55] и до момента индустриальной революции находился в относительно «дремлющем» состоянии, либо его занос осуществлялся в относительно короткое время с середины XX века с большим числом мигрантов, переселяющихся с территории эндемичной для него, например, с территории Китая [56].

Повышенный интерес к стремительному распространению в мире этого генотипа связан с тем, что указанный вариант существенно отличается от других его семейств рядом специфических патогенных свойств, что нашло своё выражение в крайне неблагоприятных клинико-эпидемиологических проявлениях заболевания, к которым следует отнести высокий уровень лекарственной устойчивости, диссеминацию и генерализацию туберкулёзного процесса, увеличение регистрации внелёгочных форм заболевания, повышенную способность к репликации в макрофагах человека и многие другие «агрессивные» свойства. Наиболее полно клинико-эпидемиологические проявления генотипа «Пекин» в отечественной литературе изложены в обзорной статье [57].

Особенность штаммов генотипа Beijing в российской популяции характеризуется распространением двух подтипов: MIT16 и MIT17 [58, 59]. Эти подтипы являются основными в Азиатской и Европейской частях страны [53, 59]. В некоторых регионах России также широко распространены кластеры B0 и A0 [60, 61], определённые по протоколу IS6110 RFLP. Значительная доля B0 (или W148 [8]) и A0 была ассоциирована с МЛУ-ТБ, и около половины из

них были выделены от пациентов с впервые выявленным туберкулёзом. Эти данные, а также другие исследования, подтверждающие ассоциированность штаммов B0 и A0 с нозокомиальными вспышками [62] и туберкулёзом, зарегистрированным в пенитенциарной системе [53], свидетельствуют об их высокой трансмиссивности. Эта особенность генотипа «Пекин» требует сравнительных сопоставлений его эпидемиологических проявлений по различным регионам мира. И здесь следует отметить, что при сравнении штаммов генотипа Beijing из российской и бразильской популяции был обнаружен ряд особенностей: способность размножаться и выживать внутри макрофага у штаммов российской популяции была значительно выше, чем у выделенных в Бразилии. Бактериальные хромосомные мутации, ответственные за лекарственную устойчивость к антибиотикам, часто оказывают неблагоприятное влияние на выживаемость микобактерий [63], что было продемонстрировано на бразильских штаммах. Некоторые мутации, ответственные за устойчивость к рифампицину и изониазиду, такие как замена TCG-TTG в гене *rrxB531* и AGC-ACC в гене *katG315*, не оказывали влияния на выживаемость микобактерий и не оказывали эффекта ослабления на бактериальную трансмиссивность в человеческой популяции [64, 65]. Данные мутации были обнаружены в большинстве штаммов B0 и A0. Накопление специфической комбинации мутаций с низкими затратами на выживаемость и/или приобретение компенсаторных мутаций восстанавливает или даже улучшает базовую выживаемость высоко вирулентных бактерий с течением времени, что может приводить к формированию конкурентоспособных клонов *M. tuberculosis* с МЛУ [66]. Штаммы из российской популяции более цитотоксичны и вызывают экспрессию цитокинов в инфицированных макрофагах, что способствует иммуносупрессии: снижению выработки TNF- $\alpha$  и высокому уровню секреции IL-10. Повышенная выработка IL-10 наблюдалась исключительно среди штаммов генотипа Beijing, полученных из российской популяции [66]. Полученные данные позволяют выдвинуть предположение, что возникновение МЛУ-ТБ в некоторых географических регионах мира связано со штаммами, способными накапливать определённые паттерны мутаций, кодирующие резистентность к основным противотуберкулёзным препаратам, что снижает затраты на выживаемость бактерий. Кроме того, сочетание с другими факторами вирулентности, делает эти штаммы более конкурентоспособными [63].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная и точная идентификация возбудителя туберкулёза, как и определение профиля чувствительности инфекционного агента к противотуберкулёзным препаратам имеют решающее значение для надлежащей терапии. Появление штаммов *M. tuberculosis* с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) обуславливает потребность в быстрой диагностике инфекции с разумным использованием антибиотиков. При традиционном подходе для идентификации и тестирования чувствительности *M. tuberculosis* требуется несколько недель, в то время как молекулярные методы сокращают «диагностическое окно», делая доступной и эффективной антимикробную терапию на значительно более ранних этапах.

Теоретически развитие инфекционного заболевания, вызванного штаммом *M. tuberculosis*, можно представить, как противостояние отдельно взятого клона вирулентной микобактерии, несущей в своём геноме уникальные мутации, обеспечивающие выживание микроорганизма, и генома человека, с его специфическими аллельными вариантами генов иммунной системы. Таким образом, определение принадлежности микобактерии к определённому генетическому семейству, например, к генотипу Beijing, в сочетании с наличием ключевых мутаций в генах антибиотикорезистентности может играть важную роль в оценке эффективности лечения и прогнозе течения болезни. Однако без информации о полиморфных локусах генов иммунной системы человека, принимающих непосредственное участие в патогенезе заболевания, данная информация будет неполной и только комплексное изучение индивидуальных особенностей микроба и человека позволят обрисовать объективную картину развития болезни.

Основываясь на вышесказанном, можно высказать предположение, что будущее эффективной диагностики и лечения туберкулёзной инфекции находится в области персонализированной диагностики, где объекты исследования представлены не в виде абстрактного микроорганизма и абстрактного человека, а в виде профилей мутаций генома конкретного возбудителя с профилем мутаций генома инфицированного человека.

Поскольку одним из наиболее успешных семейств МТВС, с эпидемиологической точки зрения, является генотип Beijing, следует уделить особое внимание особенностям строения его генома для выявления прогностически значимых мутаций с определением их мишеней в геноме человека. Следует также отметить, что эволюционная «эффективность» патогенного генотипа основана на большом разнообразии мутаций, активно способствующих как выживанию в организме хозяина и преодолению защитных механизмов его иммунной системы, так и формированию новых «стратегий выживания», основанных на агрессивном течении болезни, высокой вирулентности и низкой эффективности применения специфических противотуберкулёзных препаратов. Основываясь на эпидемиологическом распространении генотипа Beijing в мире и росте числа новых случаев в ранее благополучных по туберкулёзной инфекции странах, следует обратить самое пристальное внимание на особенности протекания болезни, связанные с указанным генотипом, изучать строение генов потенциальных мишеней иммунной системы у жителей регионов с наиболее высокой инфицированностью данным генетическим семейством.

В настоящее время активно расширяется спектр изучения возбудителя туберкулёза. Одной из основных задач при разработке экспресс-тестов и систем детекции является обнаружение мутаций, ассоциированных с антибиотикорезистентностью у патогена. Первым среди таких тестов был INNO-LiPA Rif TB (LiPA), который обнаруживает резистентность к рифампицину. Дальнейшие разработки были направлены на определение устойчивости к большому числу противотуберкулёзных препаратов (ПТП): MTBDR, MTBDRplus VER 1.0 и 2.0 нацелены на определение ПТП первой и второй линии, AID TB Resistance – на обнаружение ДНК *M. tuberculosis* и мутаций, связанных с резистентностью к изониазиду и рифампицину [67], Nipro NTM+MDRTB Detection kit II способен определять

МЛУ штаммы комплекса *M. tuberculosis* [68]. Широкое распространение по всему миру на сегодняшний день имеет система Xpert MTB/RIF, главной задачей, которой является выявление туберкулеза и лекарственной устойчивости в материале от больных и/или с подозрением на туберкулезную инфекцию [69]. В настоящее время разрабатываются новые, более современные системы детекции: GeneXpert Omni и Xpert XDR. Следует отметить, что Xpert XDR предназначен для определения устойчивости к изоиазиду, фторхинолонам и аминогликозидам [70].

Отдельно следует рассмотреть информацию о наборе реактивов для обнаружения *M. tuberculosis* – Loopamp MTBC detection kit (TB-LAMP) [71], который можно применять без использования амплификатора и специальных приборов. Помимо этого, на рынке существует большое количество автоматических и полуавтоматических систем детекции мутаций антибиотикорезистентности: Abbott RealTime MTB RIF/INH Resistance [72, 73], FluoroType MTBDR, BD MAX Multi Drug Resistant Tuberculosis, COBAS TaqMan MTB и MTB-RIF/INH [74], значительно расширяющих возможности лабораторной службы.

В последние годы в качестве выявления *M. tuberculosis* и его молекулярных детерминант резистентности были предложены методы полногеномного секвенирования (WGS) [75–79] с использованием автоматизированных платформ [80–82], которые способны быстро определять резистентность к противотуберкулезным препаратам.

Как видно из представленных данных, в мире существует огромное число инструментов детекции микобактериальной ДНК и устойчивости микобактерий практически ко всем ПТП. Вместе с тем вплоть до настоящего времени очень мало внимания уделяется изучению структуры генов иммунной системы человека, которые играют ключевую роль в патогенезе туберкулезной инфекции и развития заболевания, что без сомнения является задачей завтрашнего дня.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: A re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 2016; 13(10): e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152
2. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2017; 95(6): 9-21. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21
3. Хромова П.А., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Синьков В.В., Моисеева Е.Я., Цыренова Т.А., и др. Выявление высокотрансмиссивных генотипов возбудителя в клиническом материале для прогноза неблагоприятного течения туберкулеза. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 10(62): 622-627. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-10-622-627
4. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Винокурова М.К., Алексеева Г.И., Кравченко А.Ф., Савилов Е.Д. Моделирование эпидемического распространения генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия). *Туберкулез и болезни лёгких.* 2017; 7(95): 40-47. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-40-47

5. Савилов Е.Д., Синьков В.В., Огарков О.Б. *Эпидемиология туберкулеза на Евро-Азиатском континенте: оценка глобального движения штаммов генотипа «Пекин».* Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО; 2013.
6. Schulte PA, Perera FP. *Molecular Epidemiology: Principles and Practices.* Orlando, FL: Academic Press; 1993.
7. van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, Douglas JT, Traore H, Portaels F, et al. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of East Asia. *J Clin Microbiol.* 1995; 33(12): 3234-3238.
8. Bifani PJ, Mathema B, Kurepina NE, Kreiswirth BN. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. *Trends Microbiol* 2002; 10(1): 45-52.
9. Sinkov VV, Saviлов ED, Ogarkov OB. Reconstruction of the epidemic history of the Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Russia and former Soviet countries using spoligotyping. *Mol Genet Microbiol Virol.* 2011; 26(3): 120-125. doi: 10.3103/S0891416811030050
10. Огарков О.Б., Савилов Е.Д., Синьков В.В. К истории заноса и распространения «Пекинского» генотипа *Mycobacterium tuberculosis* на территории России и постсоветском пространстве. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2011; 5(88): 84-85.
11. Fedrizzi T, Meehan CJ, Grottola A, Giacobazzi E, Fregni Serpini G, Tagliazucchi S, et al. Genomic characterization of nontuberculous mycobacteria. *Sci Rep.* 2017; 7: 45258. doi: 10.1038/srep45258
12. Rogall T, Wolters J, Flohr T, Böttger E.C. Towards a phylogeny and definition of species at the molecular level within the genus *Mycobacterium*. *Int J Syst Bacteriol.* 1990; 40(4): 323-330. doi: 10.1099/00207713-40-4-323
13. Brites D, Gagneux S. Old and new selective pressures on *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Genet Evol.* 2012; 12(4): 678-685. doi: 10.1016/j.meegid.2011.08.010
14. Jang J, Becq J, Gicquel B, Deschavanne P, Neyrolles O. Horizontally acquired genomic islands in the tubercle bacilli. *Trends Microbiol.* 2008; 16(7): 303-308. doi: 10.1016/j.tim.2008.04.005
15. VanderVen BC, Huang L, Rohde KH, Russell DG. The minimal unit of infection: *Mycobacterium tuberculosis* in the macrophage. In: Jacobs Jr W, McShane H, Mizrahi V, Orme I (ed.). *Tuberculosis and the Tubercle Bacillus.* Second Edition. ASM Press, Washington, DC; 2017: 635-652. doi: 10.1128/microbiolspec.TB2-0025-2016
16. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet (London, England).* 2016; 387(10024): 1211-1226. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00151-8
17. Brites D, Gagneux S. Co-evolution of *Mycobacterium tuberculosis* and *Homo sapiens*. *Immunol Rev.* 2015; 264(1): 6-24. doi: 10.1111/imr.12264
18. Comas I, Coscolla M, Luo T, Borrell S, Holt KE, Kato-Maeda M, et al. Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern humans. *Nat Genet.* 2013; 45(10): 1176-1182. doi: 10.1038/ng.2744
19. Gagneux S. Host-pathogen coevolution in human tuberculosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012; 367(1590): 850-859. doi: 10.1098/rstb.2011.0316
20. Reed MB, Pichler VK, McIntosh F, Mattia A, Fallow A, Masala S, et al. Major *Mycobacterium tuberculosis* lineages associate with patient country of origin. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(4): 1119-1128. doi: 10.1128/JCM.02142-08
21. Woolhouse MEJ, Webster JP, Domingo E, Charlesworth B, Levin BR. Biological and biomedical impli-

cations of the co-evolution of pathogens and their hosts. *Nat Genet.* 2002; 32(4): 569-577.

22. Meena LS, Rajni. Survival mechanisms of pathogenic *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *FEBS J.* 2010; 277(11): 2416-2427. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07666.x

23. Stamm CE, Collins AC, Shiloh MU. Sensing of *Mycobacterium tuberculosis* and consequences to both host and bacillus. *Immunol Rev.* 2015; 264(1): 204-219. doi: 10.1111/imr.12263

24. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MPR. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2013; 31: 475-527. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095939

25. Azad AK, Sadee W, Schlesinger LS. Innate immune gene polymorphisms in tuberculosis. *Infect Immun.* 2012; 80(10): 3343-3359. doi: 10.1128/IAI.00443-12

26. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LA, Netea MG, Van Crevel R. Innate immune recognition of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Dev Immunol.* 2011; 2011: 405310. doi: 10.1155/2011/405310

27. Tailleux L, Schwartz O, Herrmann JL, Pivert E, Jackson M, Amara A, et al. DC-SIGN is the major *Mycobacterium tuberculosis* receptor on human dendritic cells. *J Exp Med.* 2003; 197(1): 121-127.

28. Yi L, Zhang K, Mo Y, Zhen G, Zhao J. The association between CD209 gene polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(10): 12437-12445.

29. Chang K, Deng S, Lu W, Wang F, Jia S, Li F, et al. Association between CD209-336A/G and -871A/G polymorphisms and susceptibility of tuberculosis: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7(7): e41519. doi: 10.1371/journal.pone.0041519

30. Ogarkov O, Mokrousov I, Sinkov V, Zhdanova S, Antipina S, Savilov E. 'Lethal' combination of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and human CD209 -336G allele in Russian male population. *Infect Genet Evol.* 2012; 12(4): 732-736. doi: 10.1016/j.meegid.2011.10.005

31. Ghiran I, Barbashov SF, Klickstein LB, Tas SW, Jensenius JC, Nicholson-Weller A. Complement receptor 1/CD35 is a receptor for mannan-binding lectin. *J Exp Med.* 2000; 192(12): 1797-808.

32. Bonar A, Chmiela M, Rudnicka W, Rózsalska B. Mannose-binding lectin enhances the attachment and phagocytosis of mycobacteria in vitro. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2005; 53(5): 437-441.

33. Ahmadi F, Ghadiri A, Nashibi R, Roozbeh F, Alizadeh-Navaei R. Serum mannan-binding lectin in patients with pulmonary tuberculosis: Its lack of a relationship to the disease and response to treatment. *Med J Islam Repub Iran.* 2017; 31: 66. doi: 10.14196/mjiri.31.66

34. Liu C, He T, Rong Y, Du F, Ma D, Wei Y, et al. Association of mannose-binding lectin polymorphisms with tuberculosis susceptibility among Chinese. *Sci Rep.* 2016; 6: 36488. doi: 10.1038/srep36488

35. Chen M, Liang Y, Li W, Wang M, Hu L, Abuaku B.K, et al. Impact of MBL and MASP-2 gene polymorphism and its interaction on susceptibility to tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 151. doi: 10.1186/s12879-015-0879-y

36. Amiri A, Sabooteh T, Shahsavari F, Anbari K, Poure-madi F. Mannose-binding Lectin gene polymorphisms in susceptibility to pulmonary tuberculosis among the Lur population of Lorestan Province of Iran. *Genom Data.* 2017; 12: 146-150. doi: 10.1016/j.gdata.2017.05.005

37. Guo YL, Liu Y, Ban WJ, Sun Q, Shi GL. Association of mannose-binding lectin gene polymorphisms with the development of pulmonary tuberculosis in China. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1): 210. doi: 10.1186/s12879-017-2310-3

38. Chalmers JD, Matsushita M, Kilpatrick DC, Hill AT. No strong relationship between components of the lectin pathway of complement and susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Inflammation.* 2015; 38(4): 1731-1737. doi: 10.1007/s10753-015-0150-0

39. Thye T, Niemann S, Walter K, Homolka S, Intemann CD, Chinbuah MA, et al. Variant G57E of mannose binding lectin associated with protection against tuberculosis caused by *Mycobacterium africanum* but not by *M. tuberculosis*. *PLoS One.* 2011; 6(6): e20908. doi: 10.1371/journal.pone.0020908

40. Caws M, Thwaites G, Dunstan S, Hawn TR, Lan NT, Thuong NT, et al. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.* 2008; 4(3): e1000034. doi: 10.1371/journal.ppat.1000034

41. van Crevel R, Parwati I, Sahiratmadja E, Marzuki S, Ottenhoff TH, Netea MG, et al. Infection with *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains is associated with polymorphisms in SLC11A1/NRAMP1 in Indonesian patients with tuberculosis. *J Infect Dis.* 2009; 200(11): 1671-1674. doi: 10.1086/648477

42. Takahashi K, Hasegawa Y, Abe T, Yamamoto T, Nakashima K, Imaizumi K, et al. SLC11A1 (formerly NRAMP1) polymorphisms associated with multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2008; 88(1): 52-57. doi: 10.1016/j.tube.2007.08.008

43. Dunlap MD, Howard N, Das S, Scott N, Ahmed M, Prince O, et al. A novel role for C-C motif chemokine receptor 2 during infection with hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis*. *Mucosal Immunol.* 2018; 11(6): 1727-1742. doi: 10.1038/s41385-018-0071-y

44. Treerat P, Prince O, Cruz-Lagunas A, Muñoz-Torrico M, Salazar-Lezama MA, Selman M, et al. Novel role for IL-22 in protection during chronic *Mycobacterium tuberculosis* HN878 infection. *Mucosal Immunol.* 2017; 10(4): 1069-1081. doi: 10.1038/mi.2017.15

45. Behrends J, Renaud JC, Ehlers S, Hölscher C. IL-22 is mainly produced by IFN $\gamma$ -secreting cells but is dispensable for host protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS One.* 2013; 8(2): e57379. doi: 10.1371/journal.pone.0057379

46. Thuong NT, Tram TT, Dinh TD, Thai PV, Heemskerck D, Bang ND, et al. MARCO variants are associated with phagocytosis, pulmonary tuberculosis susceptibility and Beijing lineage. *Genes Immun.* 2016; 17(7): 419-425. doi: 10.1038/gene.2016.43

47. Gröschel MI, Sayes F, Simeone R, Majlessi L, Brosch R. ESX secretion systems: mycobacterial evolution to counter host immunity. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14(11): 677-691. doi: 10.1038/nrmicro.2016.131

48. Ates LS, van der Woude AD, Bestebroer J, van Stempvoort G, Musters RJ, Garcia-Vallejo JJ, et al. The ESX-5 system of pathogenic mycobacteria is involved in capsule integrity and virulence through its substrate PPE10. *PLoS Pathog.* 2016; 12(6): e1005696. doi: 10.1371/journal.ppat.1005696

49. Forrellad MA, Klepp LI, Gioffré A, Sabio García J, Morbidoni HR, de la Paz Santangelo M, et al. Virulence factors

- of the Mycobacterium tuberculosis complex. *Virulence*. 2013; 4(1): 3-66. doi: 10.4161/viru.22329
50. Choi SY, Kwon KW, Kim H, Choi HH, Shin SJ. Vaccine potential of ESAT-6 protein fused with consensus CD4<sup>+</sup>T-cell epitopes of PE/PPE proteins against highly pathogenic Mycobacterium tuberculosis strain HN878. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 503(4): 2195-2201. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.06.017
51. Ates LS, Dippenaar A, Ummels R, Piersma SR, van der Woude AD, van der Kuij K, et al. Mutations in ppe38 block PE\_PGRS secretion and increase virulence of Mycobacterium tuberculosis. *Nat Microbiol*. 2018; 3(2): 181-188. doi: 10.1038/s41564-017-0090-6
52. Mokrousov I, Narvskaya O, Vyazovaya A, Millet J, Otten T, Vishnevsky B, et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype in Russia: in search of informative variable-number tandem-repeat loci. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(11): 3576-3584. doi: 10.1128/JCM.00414-08
53. Drobniowski F, Balabanova Y, Nikolayevsky V, Rudy M, Kuznetsov S, Zakharova S, et al. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia. *JAMA*. 2005; 293(22): 2726-2731. doi: 10.1001/jama.293.22.2726
54. Merker M, Blin C, Mona S, Duforet-Frebourg N, Lecher S, Willery E, et al. Evolutionary history and global spread of the Mycobacterium tuberculosis Beijing lineage. *Nat Genet*. 2015; 47(3): 242-249. doi: 10.1038/ng.3195
55. Mokrousov I, Ly HM, Otten T, Lan NN, Vyshnevskiy B, Hoffner S, et al. Origin and primary dispersal of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype: clues from human phylogeography. *Genome Res*. 2005; 15(10): 1357-1364. doi: 10.1101/gr.384060
56. Синьков В.В., Савилов Е.Д., Огарков О.Б. Эпидемиология туберкулёза в России: эпидемиологические и исторические доказательства в пользу сценария распространения «Пекинского» генотипа *M. tuberculosis* в XX веке. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; 6(55): 23-28.
57. Савилов Е.Д., Синьков В.В., Огарков О.Б. Пекинский генотип *M. Tuberculosis*. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2010; 4: 50-53.
58. Mokrousov I. Genetic geography of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype: a multifacet mirror of human history? *Infect Genet Evol*. 2008; 8(6): 777-785. doi: 10.1016/j.meegid.2008.07.003
59. Mokrousov I, Narvskaya O, Limeschenko E, Vyazovaya A, Otten T, Vyshnevskiy B. Analysis of the allelic diversity of the mycobacterial interspersed repetitive units in Mycobacterium tuberculosis strains of the Beijing family: practical implications and evolutionary considerations. *J Clin Microbiol*. 2004; 42(6): 2438-2444. doi: 10.1128/JCM.42.6.2438-2444.2004
60. Mokrousov I, Narvskaya O, Vyazovaya A, Otten T, Jiao WW, Gomes LL, et al. Russian "successful" clone B0/W148 of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype: a multiplex PCR assay for rapid detection and global screening. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(11): 3757-3759. doi: 10.1128/JCM.02001-12
61. Bespyatykh J, Smolyakov A, Guliaev A, Shitikov E, Arapidi G, Butenko I, et al. Proteogenomic analysis of Mycobacterium tuberculosis Beijing B0/W148 cluster strains. *J Proteomics*. 2019; 192: 18-26. doi: 10.1016/j.jprot.2018.07.002
62. Narvskaya O, Otten T, Limeschenko E, Sapozhnikova N, Graschenkova O, Steklova L, et al. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by a strain of Mycobacterium tuberculosis W-Beijing family in St. Petersburg, Russia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002; 21(8): 596-602. doi: 10.1007/s10096-002-0775-4
63. Borrell S, Gagneux S. Infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009; 13(12): 1456-1466.
64. Billington OJ, McHugh TD, Gillespie SH. Physiological cost of rifampin resistance induced in vitro in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43(8): 1866-1869.
65. Pym AS, Saint-Joanis B, Cole ST. Effect of katG mutations on the virulence of Mycobacterium tuberculosis and the implication for transmission in humans. *Infect Immun*. 2002; 70(9): 4955-4960.
66. Lasunskaja E, Ribeiro SC, Manicheva O, Gomes LL, Suffys PN, Mokrousov I, et al. Emerging multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis strains of the Beijing genotype circulating in Russia express a pattern of biological properties associated with enhanced virulence. *Microbes Infect*. 2010; 12(6): 467-475. doi: 10.1016/j.micinf.2010.02.008
67. Ritter C, Lucke K, Sirgel FA, Warren RW, van Helden PD, Böttger EC, et al. Evaluation of the AID TB resistance line probe assay for rapid detection of genetic alterations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis strains. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(3): 940-946. doi: 10.1128/JCM.02597-13
68. Nathavitharana RR, Hillemann D, Schumacher SG, Schlueter B, Ismail N, Omar SV, et al. Multicenter noninferiority evaluation of hain genotype MTBDRplus version 2 and Nipro NTM+MDRTB line probe assays for detection of rifampin and isoniazid resistance. *J Clin Microbiol*. 2016; 54(6): 1624-1630. doi: 10.1128/JCM.00251-16
69. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(1): 229-237. doi: 10.1128/JCM.01463-09
70. García-Basteiro A.L, DiNardo A, Saavedra B, Silva D.R, Palmero D, Gegia M, et al. Point of care diagnostics for tuberculosis. *Pulmonology*. 2018; 24(2): 73-85. doi: 10.1016/j.rppnen.2017.12.002
71. Notomi T, Mori Y, Tomita N, Kanda H. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): principle, features, and future prospects. *J Microbiol*. 2015; 53(1): 1-5. doi: 10.1007/s12275-015-4656-9
72. Kostera J, Leckie G, Tang N, Lampinen J, Szostak M, Abravaya K, et al. Analytical and clinical performance characteristics of the Abbott RealTime MTB RIF/INH Resistance, an assay for the detection of rifampicin and isoniazid resistant Mycobacterium tuberculosis in pulmonary specimens. *Tuberculosis (Edinb)*. 2016; 101: 137-143. doi: 10.1016/j.tube.2016.09.006
73. Scott L, David A, Noble L, Nduna M, Silva PD, Black A, et al. Performance of the Abbott Real Time MTB and MTB RIF/INH Assays in a Setting of High Tuberculosis and HIV co-infection in South Africa. *J Clin Microbiol*. 2017; 55(8): 2491-2501. doi: 10.1128/JCM.00289-17
74. Horita N, Yamamoto M, Sato T, Tsukahara T, Nakamura H, Tashiro K, et al. Sensitivity and specificity of Cobas TaqMan MTB real-time polymerase chain reaction for culture-proven Mycobacterium tuberculosis: meta-analysis of 26999 specimens from 17 Studies. *Sci Rep*. 2015; 5: 18113. doi: 10.1038/srep18113

75. Coll F, McNERNEY R, Preston MD, Guerra-Assunção JA, Warry A, Hill-Cawthorne G, et al. Rapid determination of anti-tuberculosis drug resistance from whole-genome sequences. *Genome Med.* 2015; 7(1): 51. doi: 10.1186/s13073-015-0164-0

76. Miotto P, Tessema B, Tagliani E, Chindelevitch L, Starks A.M, Emerson C, et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J.* 2017; 50(6): 1701354. doi: 10.1183/13993003.01354-2017

77. McNERNEY R, Zignol M, Clark TG. Use of whole genome sequencing in surveillance of drug resistant tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018; 16(5): 433-442. doi: 10.1080/14787210.2018.1472577

78. Satta G, Atzeni A, McHugh TD. *Mycobacterium tuberculosis* and whole genome sequencing: a practical guide and online tools available for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(2): 69-72. doi: 10.1016/j.cmi.2016.09.005

79. Walker TM, Merker M, Kohl TA, Crook DW, Niemann S, Peto TE. Whole genome sequencing for M/XDR tuberculosis surveillance and for resistance testing. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(3): 161-166. doi: 10.1016/j.cmi.2016.10.014

80. Pankhurst LJ, Del Ojo Elias C, Votintseva AA, Walker TM, Cole K, Davies J, et al. Rapid, comprehensive, and affordable mycobacterial diagnosis with whole-genome sequencing: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2016; (1): 49-58. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00466-X

81. Phelan J, O'Sullivan DM, Machado D, Ramos J, Whale AS, O'Grady J, et al. The variability and reproducibility of whole genome sequencing technology for detecting resistance to anti-tuberculous drugs. *Genome Med.* 2016; 8(1): 132. doi: 10.1186/s13073-016-0385-x

82. Papaventsis D, Casali N, Kontsevaya I, Drobniowski F, Cirillo D.M, Nikolayevskyy V. Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* for detection of drug resistance: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(2): 61-68. doi: 10.1016/j.cmi.2016.09.008

## REFERENCES

1. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: A re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 2016; 13(10): e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152

2. Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, Sterlikov SA. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2017; 95(6): 9-21. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21

3. Khromova PA, Ogarkov OB, Zhdanova SN, Sinkov VV, Moiseeva EYa, Tzyrenova TA, et al. The detection of highly-transmissible genotypes of agent in clinical samples for prognosis of unfavorable course of tuberculosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2017; 10(62): 622-627. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-10-622-627

4. Zhdanova SN, Ogarkov OB, Vinokurova MK, Alekseeva GI, Kravchenko AF, Savilov ED. Simulation of epidemic transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in the Sakha Republic (Yukutia). *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2017; 7(95): 40-47. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-40-47

5. Savilov ED, Sinkov VV, Ogarkov OB. *Epidemiology of tuberculosis in the Euro-Asian continent: an assessment of the*

*global movement of the Beijing genotype strains.* Irkutsk: RIO GBOU DPO IGMAPO; 2013. (In Russ.)

6. Schulte PA, Perera FP. *Molecular Epidemiology: Principles and Practices.* Orlando, FL: Academic Press; 1993.

7. van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, Douglas JT, Traore H, Portaels F, et al. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of East Asia. *J Clin Microbiol.* 1995; 33(12): 3234-3238.

8. Bifani PJ, Mathema B, Kurepina NE, Kreiswirth BN. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. *Trends Microbiol.* 2002; 10(1): 45-52.

9. Sinkov VV, Savilov ED, Ogarkov OB. Reconstruction of the epidemic history of the Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Russia and former Soviet countries using spoligotyping. *Mol Genet Microbiol Virol.* 2011; 26(3): 120-125. doi: 10.3103/S0891416811030050

10. Ogarkov OB, Savilov ED, Sinkov VV. On the history of the introduction and spread of the "Beijing" genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Russia and the post-Soviet space. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2011; 5(88):84-85. (In Russ.)

11. Fedrizzi T, Meehan CJ, Grottole A, Giacobazzi E, Fregni Serpini G, Tagliazucchi S, et al. Genomic characterization of nontuberculous mycobacteria. *Sci Rep.* 2017; 7: 45258. doi: 10.1038/srep45258

12. Rogall T, Wolters J, Flohr T, Böttger E.C. Towards a phylogeny and definition of species at the molecular level within the genus *Mycobacterium*. *Int J Syst Bacteriol.* 1990; 40(4): 323-330. doi: 10.1099/00207713-40-4-323

13. Brites D, Gagneux S. Old and new selective pressures on *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Genet Evol.* 2012; 12(4): 678-685. doi: 10.1016/j.meegid.2011.08.010

14. Jang J, Becq J, Gicquel B, Deschavanne P, Neyrolles O. Horizontally acquired genomic islands in the tubercle bacilli. *Trends Microbiol.* 2008; 16(7): 303-308. doi: 10.1016/j.tim.2008.04.005

15. VanderVen BC, Huang L, Rohde KH, Russell DG. The minimal unit of infection: *Mycobacterium tuberculosis* in the macrophage. In: Jacobs Jr W, McShane H, Mizrahi V, Orme I (ed.). *Tuberculosis and the Tubercle Bacillus.* Second Edition. ASM Press, Washington, DC; 2017: 635-652. doi: 10.1128/microbiolspec.TB2-0025-2016

16. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet (London, England).* 2016; 387(10024): 1211-1226. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00151-8

17. Brites D, Gagneux S. Co-evolution of *Mycobacterium tuberculosis* and *Homo sapiens*. *Immunol Rev.* 2015; 264(1): 6-24. doi: 10.1111/imr.12264

18. Comas I, Coscolla M, Luo T, Borrell S, Holt KE, Kato-Maeda M, et al. Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern humans. *Nat Genet.* 2013; 45(10): 1176-1182. doi: 10.1038/ng.2744

19. Gagneux S. Host-pathogen coevolution in human tuberculosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012; 367(1590): 850-859. doi: 10.1098/rstb.2011.0316

20. Reed MB, Pichler VK, McIntosh F, Mattia A, Fallow A, Masala S, et al. Major *Mycobacterium tuberculosis* lineages associate with patient country of origin. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(4): 1119-1128. doi: 10.1128/JCM.02142-08

21. Woolhouse MEJ, Webster JP, Domingo E, Charlesworth B, Levin BR. Biological and biomedical implications of the co-evolution of pathogens and their hosts. *Nat Genet.* 2002; 32(4): 569-577.



22. Meena LS, Rajni. Survival mechanisms of pathogenic *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *FEBS J.* 2010; 277(11): 2416-2427. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07666.x
23. Stamm CE, Collins AC, Shiloh MU. Sensing of *Mycobacterium tuberculosis* and consequences to both host and bacillus. *Immunol Rev.* 2015; 264(1): 204-219. doi: 10.1111/imr.12263
24. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MPR. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2013; 31: 475-527. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095939
25. Azad AK, Sadee W, Schlesinger LS. Innate immune gene polymorphisms in tuberculosis. *Infect Immun.* 2012; 80(10): 3343-3359. doi: 10.1128/IAI.00443-12
26. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LA, Netea MG, Van Crevel R. Innate immune recognition of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Dev Immunol.* 2011; 2011: 405310. doi: 10.1155/2011/405310
27. Tailleux L, Schwartz O, Herrmann JL, Pivert E, Jackson M, Amara A, et al. DC-SIGN is the major *Mycobacterium tuberculosis* receptor on human dendritic cells. *J Exp Med.* 2003; 197(1): 121-127.
28. Yi L, Zhang K, Mo Y, Zhen G, Zhao J. The association between CD209 gene polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(10): 12437-12445.
29. Chang K, Deng S, Lu W, Wang F, Jia S, Li F, et al. Association between CD209 -336A/G and -871A/G polymorphisms and susceptibility of tuberculosis: a meta-analysis. *PloS One.* 2012; 7(7): e41519. doi: 10.1371/journal.pone.0041519
30. Ogarkov O, Mokrousov I, Sinkov V, Zhdanova S, Antipina S, Savilov E. 'Lethal' combination of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and human CD209 -336G allele in Russian male population. *Infect Genet Evol.* 2012; 12(4): 732-736. doi: 10.1016/j.meegid.2011.10.005
31. Ghiran I, Barbashov SF, Klickstein LB, Tas SW, Jensenius JC, Nicholson-Weller A. Complement receptor 1/CD35 is a receptor for mannan-binding lectin. *J Exp Med.* 2000; 192(12): 1797-808.
32. Bonar A, Chmiela M, Rudnicka W, Rózsalska B. Mannose-binding lectin enhances the attachment and phagocytosis of mycobacteria in vitro. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2005; 53(5): 437-441.
33. Ahmadi F, Ghadiri A, Nashibi R, Roozbeh F, Alizadeh-Navaei R. Serum mannan-binding lectin in patients with pulmonary tuberculosis: Its lack of a relationship to the disease and response to treatment. *Med J Islam Repub Iran.* 2017; 31: 66. doi: 10.14196/mjiri.31.66
34. Liu C, He T, Rong Y, Du F, Ma D, Wei Y, et al. Association of mannose-binding lectin polymorphisms with tuberculosis susceptibility among Chinese. *Sci Rep.* 2016; 6: 36488. doi: 10.1038/srep36488
35. Chen M, Liang Y, Li W, Wang M, Hu L, Abuaku B.K, et al. Impact of MBL and MASP-2 gene polymorphism and its interaction on susceptibility to tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 151. doi: 10.1186/s12879-015-0879-y
36. Amiri A, Sabooteh T, Shahsavari F, Anbari K, Poure-madi F. Mannose-binding Lectin gene polymorphisms in susceptibility to pulmonary tuberculosis among the Lur population of Lorestan Province of Iran. *Genom Data.* 2017; 12: 146-150. doi: 10.1016/j.gdata.2017.05.005
37. Guo YL, Liu Y, Ban WJ, Sun Q, Shi GL. Association of mannose-binding lectin gene polymorphisms with the development of pulmonary tuberculosis in China. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1): 210. doi: 10.1186/s12879-017-2310-3
38. Chalmers JD, Matsushita M, Kilpatrick DC, Hill AT. No strong relationship between components of the lectin pathway of complement and susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Inflammation.* 2015; 38(4): 1731-1737. doi: 10.1007/s10753-015-0150-0
39. Thye T, Niemann S, Walter K, Homolka S, Intemann CD, Chinbuah MA, et al. Variant G57E of mannose binding lectin associated with protection against tuberculosis caused by *Mycobacterium africanum* but not by *M. tuberculosis*. *PloS One.* 2011; 6(6): e20908. doi: 10.1371/journal.pone.0020908
40. Caws M, Thwaites G, Dunstan S, Hawn TR, Lan NT, Thuong NT, et al. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.* 2008; 4(3): e1000034. doi: 10.1371/journal.ppat.1000034
41. van Crevel R, Parwati I, Sahiratmadja E, Marzuki S, Ottenhoff TH, Netea MG, et al. Infection with *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains is associated with polymorphisms in SLC11A1/NRAMP1 in Indonesian patients with tuberculosis. *J Infect Dis.* 2009; 200(11): 1671-1674. doi: 10.1086/648477
42. Takahashi K, Hasegawa Y, Abe T, Yamamoto T, Nakashima K, Imaizumi K, et al. SLC11A1 (formerly NRAMP1) polymorphisms associated with multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2008; 88(1): 52-57. doi: 10.1016/j.tube.2007.08.008
43. Dunlap MD, Howard N, Das S, Scott N, Ahmed M, Prince O, et al. A novel role for C-C motif chemokine receptor 2 during infection with hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis*. *Mucosal Immunol.* 2018; 11(6): 1727-1742. doi: 10.1038/s41385-018-0071-y
44. Treerat P, Prince O, Cruz-Lagunas A, Muñoz-Torrico M, Salazar-Lezama MA, Selman M, et al. Novel role for IL-22 in protection during chronic *Mycobacterium tuberculosis* HN878 infection. *Mucosal Immunol.* 2017; 10(4): 1069-1081. doi: 10.1038/mi.2017.15
45. Behrends J, Renauld JC, Ehlers S, Hölscher C. IL-22 is mainly produced by IFN $\gamma$ -secreting cells but is dispensable for host protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PloS One.* 2013; 8(2): e57379. doi: 10.1371/journal.pone.0057379
46. Thuong NT, Tram TT, Dinh TD, Thai PV, Heemskerck D, Bang ND, et al. MARCO variants are associated with phagocytosis, pulmonary tuberculosis susceptibility and Beijing lineage. *Genes Immun.* 2016; 17(7): 419-425. doi: 10.1038/gene.2016.43
47. Gröschel MI, Sayes F, Simeone R, Majlessi L, Brosch R. ESX secretion systems: mycobacterial evolution to counter host immunity. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14(11): 677-691. doi: 10.1038/nrmicro.2016.131
48. Ates LS, van der Woude AD, Bestebroer J, van Stempvoort G, Musters RJ, Garcia-Vallejo JJ, et al. The ESX-5 system of pathogenic mycobacteria is involved in capsule integrity and virulence through its substrate PPE10. *PLoS Pathog.* 2016; 12(6): e1005696. doi: 10.1371/journal.ppat.1005696
49. Forrellad MA, Klepp LI, Gioffré A, Sabio García J, Morbidoni HR, de la Paz Santangelo M, et al. Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Virulence.* 2013; 4(1): 3-66. doi: 10.4161/viru.22329

50. Choi SY, Kwon KW, Kim H, Choi HH, Shin SJ. Vaccine potential of ESAT-6 protein fused with consensus CD4<sup>+</sup>T-cell epitopes of PE/PPE proteins against highly pathogenic Mycobacterium tuberculosis strain HN878. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 503(4): 2195-2201. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.06.017
51. Ates LS, Dippenaar A, Ummels R, Piersma SR, van der Woude AD, van der Kuij K, et al. Mutations in ppe38 block PE\_PGRS secretion and increase virulence of Mycobacterium tuberculosis. *Nat Microbiol.* 2018; 3(2): 181-188. doi: 10.1038/s41564-017-0090-6
52. Mokrousov I, Narvskaya O, Vyazovaya A, Millet J, Otten T, Vishnevsky B, et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype in Russia: in search of informative variable-number tandem-repeat loci. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(11): 3576-3584. doi: 10.1128/JCM.00414-08
53. Drobniowski F, Balabanova Y, Nikolayevsky V, Rudy M, Kuznetsov S, Zakharova S, et al. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia. *JAMA.* 2005; 293(22): 2726-2731. doi: 10.1001/jama.293.22.2726
54. Merker M, Blin C, Mona S, Duforet-Frebourg N, Lecher S, Willery E, et al. Evolutionary history and global spread of the Mycobacterium tuberculosis Beijing lineage. *Nat Genet.* 2015; 47(3): 242-249. doi: 10.1038/ng.3195
55. Mokrousov I, Ly HM, Otten T, Lan NN, Vyshnevskiy B, Hoffner S, et al. Origin and primary dispersal of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype: clues from human phylogeography. *Genome Res.* 2005; 15(10): 1357-1364. doi: 10.1101/gr.384060
56. Sinkov VV, Savilov ED, Ogarkov OB. Epidemiology of tuberculosis in Russia: Epidemiological and historical evidences in favor of the scenario distribution of Beijing genotype M. tuberculosis in the XX Century. *Epidemiologia i vakcinoprofilaktika.* 2010; 6(55): 23-28. (In Russ.)
57. Savilov ED, Sinkov VV, Ogarkov OB. The Beijing genotype of M. tuberculosis. *Epidemiologia i infektsionnye bolezni.* 2010; 4: 50-53. (In Russ.)
58. Mokrousov I. Genetic geography of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype: a multifacet mirror of human history? *Infect Genet Evol.* 2008; 8(6): 777-785. doi: 10.1016/j.meegid.2008.07.003
59. Mokrousov I, Narvskaya O, Limeschenko E, Vyazovaya A, Otten T, Vyshnevskiy B. Analysis of the allelic diversity of the mycobacterial interspersed repetitive units in Mycobacterium tuberculosis strains of the Beijing family: practical implications and evolutionary considerations. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(6): 2438-2444. doi: 10.1128/JCM.42.6.2438-2444.2004
60. Mokrousov I, Narvskaya O, Vyazovaya A, Otten T, Jiao WW, Gomes LL, et al. Russian "successful" clone B0/W148 of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype: a multiplex PCR assay for rapid detection and global screening. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(11): 3757-3759. doi: 10.1128/JCM.02001-12
61. Bespyatykh J, Smolyakov A, Guliaev A, Shitikov E, Arapidi G, Butenko I, et al. Proteogenomic analysis of Mycobacterium tuberculosis Beijing B0/W148 cluster strains. *J Proteomics.* 2019; 192: 18-26. doi: 10.1016/j.jprot.2018.07.002
62. Narvskaya O, Otten T, Limeschenko E, Sapozhnikova N, Graschenkova O, Steklova L, et al. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by a strain of Mycobacterium tuberculosis W-Beijing family in St. Petersburg, Russia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002; 21(8): 596-602. doi: 10.1007/s10096-002-0775-4
63. Borrell S, Gagneux S. Infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13(12): 1456-1466.
64. Billington OJ, McHugh TD, Gillespie SH. Physiological cost of rifampin resistance induced in vitro in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43(8): 1866-1869.
65. Pym AS, Saint-Joanis B, Cole ST. Effect of katG mutations on the virulence of Mycobacterium tuberculosis and the implication for transmission in humans. *Infect Immun.* 2002; 70(9): 4955-4960.
66. Lasunskaja E, Ribeiro SC, Manicheva O, Gomes LL, Suffys PN, Mokrousov I, et al. Emerging multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis strains of the Beijing genotype circulating in Russia express a pattern of biological properties associated with enhanced virulence. *Microbes Infect.* 2010; 12(6): 467-475. doi: 10.1016/j.micinf.2010.02.008
67. Ritter C, Lucke K, Sirgel FA, Warren RW, van Helden PD, Böttger EC, et al. Evaluation of the AID TB resistance line probe assay for rapid detection of genetic alterations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis strains. *J Clin Microbiol.* 2014; 52(3): 940-946. doi: 10.1128/JCM.02597-13
68. Nathavitharana RR, Hillemann D, Schumacher SG, Schlueter B, Ismail N, Omar SV, et al. Multicenter noninferiority evaluation of hain genotype MTBDRplus version 2 and Nipro NTM+MDR TB line probe assays for detection of rifampin and isoniazid resistance. *J Clin Microbiol.* 2016; 54(6): 1624-1630. doi: 10.1128/JCM.00251-16
69. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(1): 229-237. doi: 10.1128/JCM.01463-09
70. García-Basteiro A.L, DiNardo A, Saavedra B, Silva D.R, Palmero D, Gegia M, et al. Point of care diagnostics for tuberculosis. *Pulmonology.* 2018; 24(2): 73-85. doi: 10.1016/j.rppnen.2017.12.002
71. Notomi T, Mori Y, Tomita N, Kanda H. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): principle, features, and future prospects. *J Microbiol.* 2015; 53(1): 1-5. doi: 10.1007/s12275-015-4656-9
72. Kostera J, Leckie G, Tang N, Lampinen J, Szostak M, Abravaya K, et al. Analytical and clinical performance characteristics of the Abbott RealTime MTB RIF/INH Resistance, an assay for the detection of rifampicin and isoniazid resistant Mycobacterium tuberculosis in pulmonary specimens. *Tuberculosis (Edinb).* 2016; 101: 137-143. doi: 10.1016/j.tube.2016.09.006
73. Scott L, David A, Noble L, Nduna M, Silva PD, Black A, et al. Performance of the Abbott RealTime MTB and MTB RIF/INH Assays in a Setting of High Tuberculosis and HIV co-infection in South Africa. *J Clin Microbiol.* 2017; 55(8): 2491-2501. doi: 10.1128/JCM.00289-17
74. Horita N, Yamamoto M, Sato T, Tsukahara T, Nagakura H, Tashiro K, et al. Sensitivity and specificity of Cobas TaqMan MTB real-time polymerase chain reaction for culture-proven Mycobacterium tuberculosis: meta-analysis of 26999 specimens from 17 Studies. *Sci Rep.* 2015; 5: 18113. doi: 10.1038/srep18113
75. Coll F, McNerney R, Preston MD, Guerra-Assunção JA, Warry A, Hill-Cawthorne G, et al. Rapid determination of an-

- ti-tuberculosis drug resistance from whole-genome sequences. *Genome Med.* 2015; 7(1): 51. doi: 10.1186/s13073-015-0164-0
76. Miotto P, Tessema B, Tagliani E, Chindelevitch L, Starks A.M, Emerson C, et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Eur Respir J.* 2017; 50(6): 1701354. doi: 10.1183/13993003.01354-2017
77. McNerney R, Zignol M, Clark TG. Use of whole genome sequencing in surveillance of drug resistant tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018; 16(5): 433-442. doi: 10.1080/14787210.2018.1472577
78. Satta G, Atzeni A, McHugh TD. Mycobacterium tuberculosis and whole genome sequencing: a practical guide and online tools available for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(2): 69-72. doi: 10.1016/j.cmi.2016.09.005
79. Walker TM, Merker M, Kohl TA, Crook DW, Niemann S, Peto TE. Whole genome sequencing for M/XDR tuberculosis surveillance and for resistance testing. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(3): 161-166. doi: 10.1016/j.cmi.2016.10.014
80. Pankhurst LJ, Del Ojo Elias C, Votintseva AA, Walker TM, Cole K, Davies J, et al. Rapid, comprehensive, and affordable mycobacterial diagnosis with whole-genome sequencing: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2016; (1): 49-58. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00466-X
81. Phelan J, O'Sullivan DM, Machado D, Ramos J, Whale AS, O'Grady J, et al. The variability and reproducibility of whole genome sequencing technology for detecting resistance to anti-tuberculous drugs. *Genome Med.* 2016; 8(1): 132. doi: 10.1186/s13073-016-0385-x
82. Papaventsis D, Casali N, Kontsevaya I, Drobniowski F, Cirillo D.M, Nikolayevskyy V. Whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis for detection of drug resistance: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(2): 61-68. doi: 10.1016/j.cmi.2016.09.008

#### Сведения об авторах

**Хромова Полина Андреевна** – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: polina.and38@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>

**Синьков Вячеслав Владимирович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

**Савилов Евгений Дмитриевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», <http://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

#### Information about authors

**Polina A. Khromova** – Junior Research Officer at the Laboratory of Epidemiologically and Socially Important Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: polina.and38@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>

**Vyacheslav V. Sinkov** – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Epidemiologically and Socially Important Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

**Evgeniy D. Savilov** – Doc. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Microbiology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Chief Research Officer at the Laboratory of Epidemiologically and Socially Important Infections, Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems, <http://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Статья получена: 18.02.2019. Статья принята: 18.04.2019. Статья опубликована: 26.06.2019.  
Received: 18.02.2019. Accepted: 18.04.2019. Published: 26.06.2019.